

CH 681 780 A5

(19)



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(11) CH 681 780 A5

(51) Int. Cl.⁵: A 61 K 31/49
A 61 K 31/135
A 61 K 31/44
A 61 K 9/127

(12) FASCICULE DU BREVET A5

(21) Numéro de la demande: 577/91

(22) Date de dépôt: 25.02.1991

(24) Brevet délivré le: 28.05.1993

(45) Fascicule du brevet
publié le: 28.05.1993

(73) Titulaire(s):
Patrinove, Lyon (FR)
Institut National de la Santé et de la Recherche
Médicale I.N.S.E.R.M., Paris 13 (FR)

(72) Inventeur(s):
Chauffert, Bruno, Dijon (FR)
Genne, Philippe, Ahuy (FR)
Gutierrez, Gilles, Lyon (FR)

(74) Mandataire:
Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Thônex (Genève)

(54) Agent thérapeutique vectorisé.

(57) Un agent thérapeutique, plus particulièrement destiné au traitement de tumeurs cancéreuses comprend, associées au sein d'un même véhicule particulière, une substance à effet cytotoxique telle une anthracycline comme la mitoxantrone ou la doxorubicine par exemple et au moins une substance inhibitrice de la résistance multi-drogue (MDR) tel un alcaloïde comme la quinine, la quinine, la cinchonine, la cinchonidine, ou encore l'amiodarone ou le vérapamil par exemple.

De préférence, lesdites substances sont associées au sein d'un même liposome.

BEST AVAILABLE COPY



CH 681 780 A5

Description

L'invention a pour objet un agent thérapeutique nouveau, plus particulièrement un agent thérapeutique destiné au traitement de tumeurs cancéreuses présentant le phénomène de résistance multiple aux agents anti-cancéreux, de même qu'une composition pharmaceutique contenant le dit agent thérapeutique.

L'invention a également pour objet un procédé permettant de renforcer l'efficacité de substances cytotoxiques utilisées dans le traitement de tumeurs cancéreuses présentant le phénomène de résistance multiple aux agents anti-cancéreux (résistance multidrogue).

Le phénomène de la résistance multidrogue est connu et ne se limite pas seulement aux agents anti-cancéreux. A ce jour, diverses explications sont avancées quant à la compréhension des mécanismes ou aux sites, mis en jeu. Pour ce qui est du comportement des cellules tumorales cancéreuses, on a pu mettre en évidence plusieurs systèmes de résistance distincts: s'agissant par exemple de la perméabilité de la membrane cellulaire, l'intervention d'une glyco-protéine spécifique (P-gp) est reconnue, mais il est admis que d'autres facteurs protéiques peuvent intervenir.

L'approche de ce phénomène est donc multiple, si non complexe, ce qui rend d'autant plus difficile la recherche de solutions appropriées.

L'application de substances ou drogues cytotoxiques, dans le traitement des tumeurs cancéreuses, se heurte à plusieurs obstacles. La plupart des drogues utilisées à cet effet présentent premièrement une toxicité intrinsèque, non distinctive, source d'effets secondaires néfastes; d'autre part, au vu de cette toxicité intrinsèque, leur administration au patient s'en trouve quantitativement limitée et, dans de nombreux cas, l'activité souhaitée au niveau des tumeurs n'est plus suffisante.

Divers moyens ont été déjà proposés en vue de surmonter de tels obstacles, comme la vectorisation de la substance cytotoxique, par exemple sous forme de son incorporation dans un liposome. Dans un tel cas cependant, si la toxicité intrinsèque de la substance cytotoxique est temporairement occultée et donc avec des effets secondaires limités pour le patient, son activité sur le site tumoral n'est pas forcément rétablie.

En outre, pour peu que les cellules tumorales soumises à ce traitement présentent le phénomène de résistance multidrogue («Multiple Drug Resistance»: MDR), innée ou acquise, la substance cytotoxique perd quasiment toute efficacité.

On connaît à ce jour plusieurs substances développant in vitro une activité inhibitrice de la MDR: ce sont pour l'essentiel des substances polycycliques non cytotoxiques, généralement de caractère hydrophobe, tels les alcaloïdes. Leur utilisation conjointe à une drogue cytotoxique apparaît dans plusieurs cas comme satisfaisante, le phénomène dit MDR étant significativement inhibé au niveau cellulaire pour que la dite drogue joue pleinement son rôle.

Il en est tout autrement, cependant, lorsque l'on

tente une transposition de telles observations sur un organisme vivant. Les substances inhibitrices de la MDR, alcaloïdes ou autres, présentent également une toxicité intrinsèque qui limite leur administration en-deçà d'un seuil (taux sérique) où l'activité recherchée (inhibition de la MDR) est également perdue. De plus, que la substance cytotoxique soit administrée sous forme libre ou sous forme vectorisée, par exemple en liposome, on a observé comme facteur limitatif important l'augmentation concomitante de la toxicité intrinsèque de la drogue cytotoxique due à un changement significatif de sa distribution pharmacologique dans l'organisme, précisément sous l'influence de la substance inhibitrice utilisée. De fait, face à de tels inconvénients, l'homme du métier se trouve particulièrement démuné de moyens, s'agissant du traitement in vivo de tumeurs cancéreuses présentant le phénomène de résistance multidrogue (MDR).

L'invention a le mérite d'apporter une solution originale et particulièrement efficace au problème exposé ci-dessus. Elle a pour objet un agent thérapeutique comprenant, associées au sein d'un même véhicule particulière, une substance à effet cytotoxique et au moins une substance non cytotoxique exerçant une activité inhibitrice de la résistance multidrogue (MDR). Par ce moyen nouveau, l'invention permet d'agir efficacement selon deux axes distincts. On réduit ainsi de façon notable la toxicité des agents actifs utilisés, c'est-à-dire agent anti-cancéreux (cytotoxique) et substance inhibitrice; d'autre part, grâce aux choix d'un véhicule particulier approprié, on est en mesure de garantir un meilleur ciblage de l'agent thérapeutique sur le site traité, les cellules cancéreuses en l'occurrence. Selon les cas en outre, le véhicule particulier peut exercer un rôle purement passif et constituer ainsi une formulation retard.

Selon l'invention, à titre de vecteur ou véhicule particulière, on peut utiliser une microparticule ou microcapsule, une nanoparticule ou une nanocapsule, une nanosphère par exemple. Un tel véhicule se présente avantageusement sous forme de liposome, par exemple un liposome dit furtif.

Selon l'invention également, à titre de substance cytotoxique, on utilise une série de substances qui ont en commun d'être sensibles au phénomène de la MDR: ce sont pour l'essentiel des substances hydrophobes, ayant en commun un résidu azoté chargé positivement. A titre de substances cytotoxiques au sens de la présente invention, on peut utiliser les alcaloïdes de la vinca, les anthracyclines ou produits analogues, les épipodophyllotoxines ou les antibiotiques antitumoraux par exemple. De préférence, la substance cytotoxique sera choisie parmi la vincristine, la vinblastine, la vindésine, la vinorelbine, la doxorubicine, la déoxydoxorubicine, la tétrahydropyranyl-adriamycine, l'épidoxorubicine, l'aclacinomycine, la déméthoxydaunorubicine, la daunorubicine, le m-amsa, la mitoxantrone, le bisanthrène, la mithramycine, l'actinomycine D, la puromycine, l'étoposide, le ténoposide, l'émétine, l'éthidium bromide, la cytochalasine, la colchicine et le taxol. On peut encore citer les dérivés acylés ou esters des composés sus-mentionnés.

Conformément à la présente invention, au sein d'un même véhicule particulière tel un liposome on utilise une substance cytotoxique telle que mentionnée ci-dessus, associée à une substance non cytotoxique, exerçant une activité inhibitrice de la MDR et dont l'effet a été préalablement observé in vitro, voire in vivo dans quelques cas, mais avec les facteurs limitatifs exposés plus haut.

Selon l'invention, on peut avantageusement utiliser à cet effet une substance choisie parmi l'amiodarone, la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, le vérapamil, la cyclosporine A, les céphalosporines, le bipéridène, la lidocaïne, la chlorpromazine, la pentazocine, la prométhazine, le potassium canrénoate, l'amitriptyline, le propranolol, le déméthoxyvérapamil, le diltiazème, la thioridazine, la trifluopérazine, la chloroquine, la sdb-éthylène diamine, la réserpine, le tamoxifène, le torémifène, l'hydrocortisone, la progestérone, le salbutamol et leurs dérivés acylés ou esters.

Comme indiqué, on peut utiliser au sein d'un même véhicule une ou plusieurs substances inhibitrices de la MDR. Des résultats particulièrement intéressants ont été obtenus in vivo au moyen de liposomes incorporant de l'adriamycine ou de la mitoxantrone, associée à de la quinine ou de la cinchonine. L'emploi de deux substances inhibitrices distinctes peut être avantageux lorsque l'on vise à inhiber des sites cellulaires distincts ou des mécanismes de MDR distincts.

Le rapport molaire cytotoxique/inhibiteur peut varier sensiblement selon les effets souhaités, selon la nature de l'agent cytotoxique et de la substance inhibitrice choisis, également selon le véhicule choisi, voire le mode d'administration de l'agent thérapeutique vectorisé.

Du point de vue structure, au niveau d'un véhicule particulière tel un liposome par exemple, diverses situations peuvent être envisagées. Dans un premier cas, la substance à effet cytotoxique et la substance inhibitrice sont toutes deux au moins en partie incorporées dans la membrane du véhicule particulière.

Dans un autre cas, la substance inhibitrice peut se trouver dans la vacuité du véhicule particulière et la substance à effet cytotoxique est fixée à la membrane dudit véhicule. Il appartiendra à l'homme du métier de choisir la structure la plus appropriée, en fonction de la nature du véhicule et des effets recherchés.

Grâce à l'invention, on est en mesure de proposer un traitement thérapeutique approprié concernant de nombreuses tumeurs cancéreuses présentant à des degrés divers une résistance multiple aux agents anti-cancéreux (MDR). A ce propos, on peut citer entre autres la leucémie aigue myéloblastique, la leucémie aigue lymphoblastique, le neuroblastome, le cancer du poulmon à petites cellules, le cancer de l'ovaire, le lymphome malin non hodgkinien et le plasmocytome diffus. Ce sont des cancers qui présentent une MDR induite, en réponse au traitement avec un agent cytotoxique.

On peut également traiter des cancers présentant une MDR innée ou, pour le moins, des cellules cancéreuses caractérisées par la présence, avant

tout traitement, du gène correspondant de la P-gp (mdr 1) à un taux relativement élevé. Ce sont, par exemple, l'adénocarcinome du colon, l'adénocarcinome du rein, le carcinome corticosurrénalien, le phéochromocytome, les sarcomes de l'enfant et la leucémie secondaire. Cette liste n'est cependant pas exhaustive.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique, destinée plus particulièrement au traitement préventif ou curatif de tumeurs cancéreuses développant le phénomène de MDR, comprenant à titre de principe actif un agent thérapeutique tel que défini ci-dessus. Une telle composition peut par exemple se présenter sous forme de suspension apte à une administration parentérale, ou également sous forme de gel apte à une administration intrapéritonéale. De telles formes d'administration ne sont bien entendu pas limitatives.

De façon plus générale, l'invention consiste en la mise au point d'un procédé original permettant d'augmenter de manière significative l'activité d'une substance cytotoxique, que l'on souhaite utiliser dans le traitement de tumeurs cancéreuses développant le phénomène de MDR. Le dit procédé consiste à associer ladite substance cytotoxique, au sein d'un même véhicule particulière, tel un liposome, à au moins une substance non cytotoxique inhibitrice de la résistance multidrogue (MDR). Les exemples ci-après illustreront l'invention de manière plus détaillée. Ces exemples ne sont en aucun cas limitatifs.

a. Expérimentation in vitro

Aux fins de mise en évidence, on a premièrement testé in vitro la potentialisation de l'activité antitumorale de la mitoxantrone (MXN) par de la quinine.

On a premièrement procédé à J0 à une implantation de cellules tumorales d'origine colique du rat DHD/K12/TRb dans des puits d'une plaque de culture. Cette lignée cellulaire est reconnue comme développant le phénomène de résistance multiple aux agents anti-cancéreux (MDR). A J1, on a procédé au traitement des cellules non confluentes au moyen de concentrations progressives de MXN, en présence de quinine en solution à dose fixe, sur une période de 84 heures. L'analyse de la survie cellulaire a été effectuée par un test au bleu de méthylène.

Les résultats obtenus, tels que représentés par Fig. 1, démontrent une potentialisation in vitro de l'activité antitumorale de la MXN sous l'effet de la quinine.

On a procédé de manière identique, en utilisant de la cinchonine, de la cinchonidine, respectivement du vérapamil, pour parvenir à des résultats comparables. Il se confirme que ces substances exercent, in vitro, un effet inhibiteur de la MDR.

b. Expérimentation in vivo

Le modèle utilisé dans ce cas est un modèle de carcinomatose péritonéale d'origine colique, induite chez le rat syngénique BDIX. Cette induction est provoquée par l'injection à des rats de cellules DHD/K12/TRb, à J0.

Les sujets ont été répartis en 4 groupes de 3 rats chacun, le traitement débutant à J3 comme décrit ci-après: à H-1, exception faite des rats témoins, chaque rat reçoit une injection intramusculaire de quinine (100 mg/kg), le traitement à la MXN débutant à H0, par injection intrapéritonéale, aux doses indiquées.

Groupe 1: 3 mg/kg de MXN libre
Groupe 2: 3 mg/kg de MXN en liposomes
Groupe 3: pas de traitement à la MXN
Groupe 4: témoins

A J26, on a procédé au sacrifice des rats des 4 groupes ci-dessus et à leur autopsie aux fins d'examen des différents stades de développement des carcinomatoses péritonéales.

Les critères de jugement se définissent selon 4 classes distinctes.

Classe 0: Absence de nodules tumoraux macroscopiquement visibles dans la cavité péritonéale;

Classe 1: Présence de quelques petits nodules tumoraux d'un diamètre < 1 mm au niveau du mésentère seulement (épiploon sous gastrique);

Classe 2: Mésentère ou épiploon envahit par des nodules tumoraux confluents d'un diamètre > 1 mm, pas d'atteinte du péritoine pariétal;

Classe 3: Carcinomatoses péritonéales diffuses, infiltrant massivement le mésentère, l'épiploon, le péritoine pariétal et diaphragmatique (+ ascite hémorragique).

Les observations effectuées après autopsie permettent de conclure comme suit: les Groupes 3 et 4 présentent une carcinomatose de classe 3, tous les sujets étant vivants à J26. Le Groupe 2 présente une carcinomatose de classe 2, tous les sujets traités étant vivants à J26. Le Groupe 1 présente également une carcinomatose de classe 2, mais 2 sujets sur 3 étaient morts précocément.

On peut en déduire qu'il y a pour le moins conservation de l'activité antitumorale de la MXN, mais dans le cas de l'exemple de MXN libre (Groupe 1) la toxicité générale développée par le couple MXN/quinine va au-delà du seuil maximal admissible, provoquant la mort prématurée de 2 rats sur 3.

c. Agent thérapeutique selon l'invention

Le même modèle de carcinomatose que précédemment est utilisé pour la mise en évidence de l'efficacité du traitement.

c.1. On a premièrement préparé des liposomes au moyen des techniques usuelles, contenant de la quinine et de la mitoxantrone (MXN) dans un rapport pondéral 30:1.

Les rats au sein desquels la carcinomatose péritonéale a été préalablement induite à J0 ont été répartis en 4 groupes de 5 rats chacun et soumis à J1 au traitement ci-après.

Groupe 1: liposomes MXN/quinine à la dose de 2 mg/kg MXN, respectivement 60 mg/kg de quinine.

Groupe 2: MXN libre (2 mg/kg) + quinine libre (60 mg/kg).

Groupe 3: liposomes de quinine (60 mg/kg).

Groupe 4: témoins.

Le traitement à J1 est effectué par injection intrapéritonéale. A J34 on a procédé au sacrifice des rats, puis à leur autopsie comme défini précédemment. On a observé que les Groupes 3 et 4 présentent une carcinomatose de classe 3, tous les sujets étant vivants à J34.

Pour ce qui est du Groupe 2, la carcinomatose observée est de classe 0, mais seul un rat sur 5 était survivant à J34.

Pour ce qui est du Groupe 1, la carcinomatose développée est de classe 1 et tous les sujets étaient vivants à J34.

Ces résultats sont illustrés à l'aide des Fig. 2, 3, 4 et 5, regroupées sur une seule feuille.

c.2. On a préparé, au moyen des techniques usuelles, des liposomes contenant de la quinine et de la doxorubicine (DXR) dans le rapport pondéral 80:1.

Les rats au sein desquels la carcinomatose péritonéale a été préalablement induite (J0) ont été répartis en 4 groupes de 5 rats chacun et soumis à J1 au traitement ci-après.

Groupe 1: liposomes DXR/quinine à la dose de 1 mg/kg DXR, respectivement 80 mg/kg de quinine.

Groupe 2: DXR libre (1 mg/kg) + quinine libre (80 mg/kg)

Groupe 3: liposomes de quinine (80 mg/kg)

Groupe 4: témoins.

Le traitement à J1 est effectuée par injection intrapéritonéale. A J34 on a procédé au sacrifice des rats, puis à leur autopsie comme défini précédemment. On a observé que les groupes 3 et 4 présentent une carcinomatose de classe 3, tous les sujets étant vivants à J34.

Pour ce qui est du Groupe 2, la carcinomatose observée est de classe 0, mais seul un rat sur 5 était survivant à J34.

Pour ce qui est du Groupe 1, la carcinomatose développée est de classe 1 et tous les sujets étaient vivants à J34.

c.3. On a procédé exactement comme indiqué ci-dessus, mais en remplaçant la quinine par une quantité équivalente de cinchonine.

Groupe 1: liposomes DXR/cinchonine à la dose de 1 mg/kg DXR, respectivement 80 mg/kg de cinchonine

Groupe 2: DXR libre (1 mg/kg) + cinchonine libre (80 mg/kg).

Groupe 3: liposomes de cinchonine (80 mg/kg).

Groupe 4: témoins.

Le traitement à J1 est effectué par injection intrapéritonéale. A J34 on a procédé au sacrifice des rats, puis à leur autopsie comme défini précédemment. On a observé que les Groupes 3 et 4 présentent une carcinomatose de classe 3, tous les sujets étant vivants à J34.

Pour ce qui est du Groupe 2, la carcinomatose observée est de classe 0, mais seul un rat sur 5 était survivant à J34.

Pour ce qui est du Groupe 1, la carcinomatose développée est de classe 1 et tous les sujets étaient vivants à J34.

Sur la base des expérimentations répertoriées ci-dessus, on constate aisément que les substances inhibitrices testées potentialisent l'activité anti-cancéreuse de drogues cytotoxiques telles que mitoxantrone et doxorubicine. En outre, une fois associés au sein d'un véhicule particulaire comme un liposome conformément à l'invention, les dites substances inhibitrices et les dits agents anti-cancéreux, se révèlent significativement moins toxiques que les substances administrées sous leur forme libre.

c.4. On a procédé à J0 à une injection intrapéritonéale de 1 000 000 de cellules DHD/K12/TRb par rat, afin d'induire chez ces sujets la carcinomatose péritonéale d'origine colique utilisée précédemment comme modèle expérimental.

A J3, on a procédé à l'injection intrapéritonéale de solutions de liposomes de doxorubicine (DXR), respectivement de liposomes de DXR/quinine et DXR/cinchonine analogues à ceux figurant sous c.2 et c.3, aux doses indiquées.

Groupe 1: liposomes DXR/quinine à la dose de 0,5 mg/kg DXR, respectivement 80 mg/kg quinine.

Groupe 2: liposomes DXR/cinchonine à la dose de 0,5 mg/kg DXR, respectivement 80 mg/kg cinchonine.

Groupe 3: liposomes DXR (0,5 mg/kg)

Groupe 4: liposomes quinine (80 mg/kg)

Groupe 5: liposomes cinchonine (80 mg/kg)

Groupe 6: témoins.

Chaque groupe était constitué de 5 rats. Ceux-ci ont été sacrifiés à J34 et, après autopsie, on a procédé à la mesure du poids des nodules tumoraux de chaque sujet. Les valeurs répertoriées ci-dessous sont des moyennes obtenues sur 5 sujets par groupe.

Groupe 1: 2,0 g ($\pm 1,0$)

Groupe 2: 1,0 g ($\pm 0,8$)

Groupe 3: 2,0 g ($\pm 0,6$)

Groupe 4: 13,0 g ($\pm 10,0$)

Groupe 5: 4,6 g ($\pm 3,8$)

Groupe 6: 5,0 g ($\pm 1,2$)

Cette expérimentation confirme que des substances telles que quinine et cinchonine, associées à un agent cytotoxique tel que la doxorubicine au sein d'un liposome, inhibent de façon significative la résistance des carcinomatoses testées aux agents anticancéreux.

Revendications

1. Agent thérapeutique destiné notamment au traitement de tumeurs cancéreuses, comprenant, associées au sein d'un même véhicule particulaire, une substance à effet cytotoxique et au moins une substance non cytotoxique exerçant une activité inhibitrice

ce de la résistance multiple aux agents anti-cancéreux.

2. Agent thérapeutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le véhicule particulaire est une microparticule, une microcapsule, une nanoparticule ou une nanocapsule.

3. Agent thérapeutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le véhicule particulaire est un liposome.

4. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la substance à effet cytotoxique est choisie parmi les alcaloïdes de la vinca, les anthracyclines, les épipodophyllotoxines, les antibiotiques antitumoraux.

5. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la substance à effet cytotoxique est choisie parmi la vincristine, la vinblastine, la vindesine, la vinorelbine, la doxorubicine, la déoxydoxorubicine, la tétrahydropyranyl-adriamycine, l'épidoxorubicine, l'aclacinomycine, la déméthoxydaunorubicine, la daunorubicine, le m-amsa, la mitoxantrone, le bisanthrène, la mithramycine, l'actinomycine D, la puromycine, l'étoposide, le ténoposide, l'émétine, l'éthidium bromide, la cytochalasine, la colchicine et le taxol ou leurs dérivés acylés ou esters.

6. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la substance non cytotoxique inhibitrice de la résistance multidroge est choisie parmi l'amiodarone, la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, le vérapamil, la cyclosporine A, les céphalosporines, le bipéridène, la lidocaïne, la chlorpromazine, la pentazocine, la prométhazine, le potassium canrénoate, l'amitriptyline, le propanolol, le déméthoxyvérapamil, le diltiazème, la thioridazine, la trifluopérazine, la chloroquine, la sdb-éthylène diamine, la réserpine, le tamoxifène et le torémifène, l'hydrocortisone, la progestérone, le salbutamol et leurs dérivés acylés ou esters.

7. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la substance à effet cytotoxique et la substance inhibitrice de la résistance multidroge sont toutes deux au moins en partie incorporées dans le véhicule particulaire.

8. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la substance à effet cytostatique se trouve dans la vacuité du véhicule particulaire et que la substance inhibitrice de la MDR est fixée à la membrane dudit véhicule.

9. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la substance inhibitrice de la MDR se trouve dans la vacuité du véhicule particulaire et que la substance à effet cytotoxique est fixée à la membrane dudit véhicule.

10. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend, associés au sein d'un même liposome, de la mitoxantrone et de la quinine ou de la cinchonine.

11. Agent thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend, associés au sein d'un même liposome, de la doxorubicine et de la quinine ou de la cinchonine.

12. Composition pharmaceutique comprenant en quantité suffisante pour être efficace un agent thé-

rapeutique selon l'une des revendications 1 à 11 et un excipient, support ou diluant inerte.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de suspension apte à une administration parentérale.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un gel apte à une administration intrapéritonéale.

15. Procédé pour la préparation de la composition selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il consiste à associer ladite substance cytotoxique, au sein d'un même véhicule particulaire, à au moins une substance non cytotoxique inhibitrice de résistance multiple aux agents anticancéreux.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

6

BEST AVAILABLE COPY

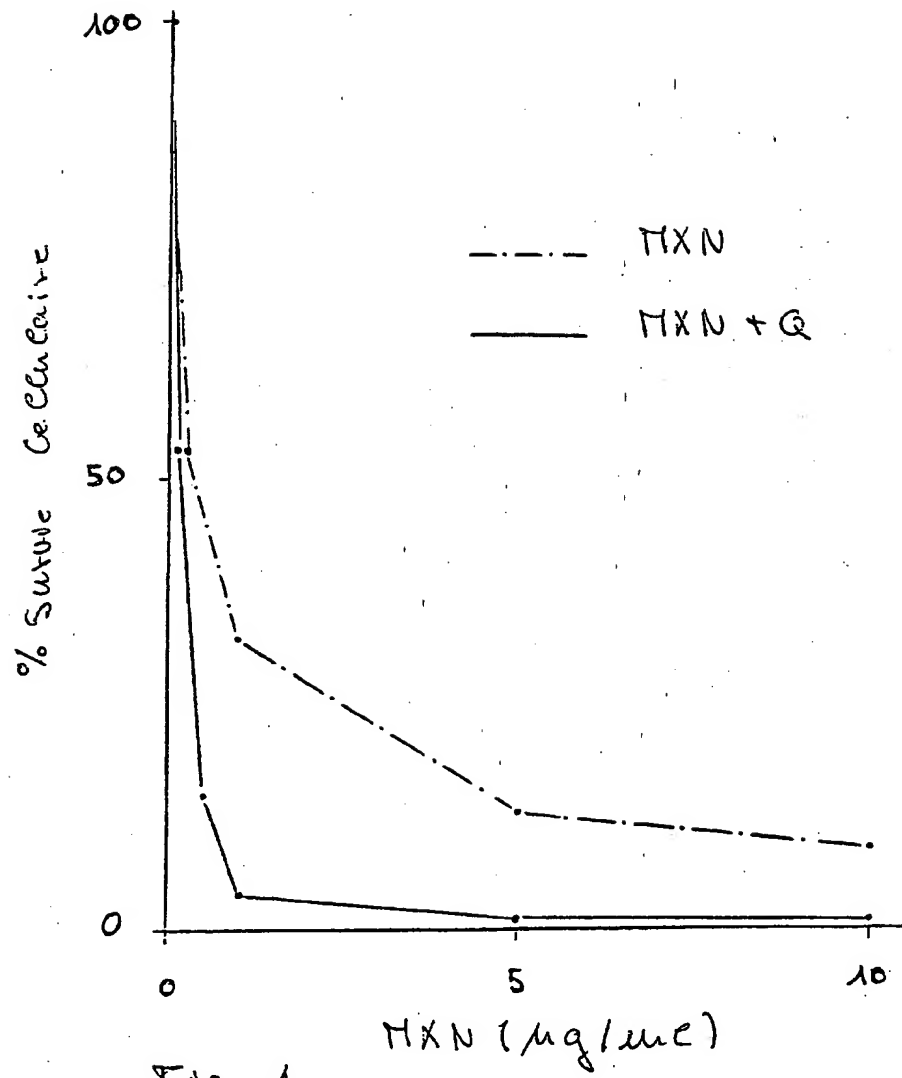


Fig. 1

